

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
6. März 2003 (06.03.2003)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
**WO 03/018024 A1**

(51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: **A61K 31/55**,  
31/395, A61P 3/06

Henry-Moisand-Strasse 19, 55130 Mainz-Laubenheim  
(DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP02/08908

(81) Bestimmungsstaaten (*national*): AE, AG, AL, AM, AT,  
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,  
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE,  
GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR,  
KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK,  
MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU,  
SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG,  
UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(22) Internationales Anmeldedatum:  
9. August 2002 (09.08.2002)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(84) Bestimmungsstaaten (*regional*): ARIPO-Patent (GH,  
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),  
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,  
TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE,  
DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT,  
SE, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA,  
GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

**Veröffentlicht:**  
— mit internationalem Recherchenbericht

(30) Angaben zur Priorität:

101 40 169.8 22. August 2001 (22.08.2001) DE  
101 42 456.6 31. August 2001 (31.08.2001) DE

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen  
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on  
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe  
der PCT-Gazette verwiesen.

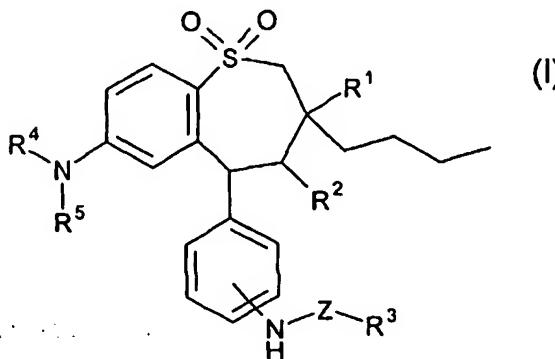
(71) Anmelder: AVVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND  
GMBH [DE/DE]; Brüningstrasse 50, 95929 Frankfurt  
(DE).

(72) Erfinder: GLOMBIK, Heiner; Am Lotzenwald  
42, 65719 Hofheim (DE). FRICK, Wendelin;  
Schornmühlstraße 3, 65510 Hünstetten-Beuerbach  
(DE). SCHAEFER Hans-Ludwig; Steingasse  
7, 65239 Hochheim (DE). KRAMER, Werner;

(54) Title: COMBINED PREPARATIONS, CONTAINING 1,4-BENZOTHIOPENE-1,1-DIOXIDE DERIVATIVES AND OTHER  
ACTIVE SUBSTANCES, AND THE USE THEREOF

(54) Bezeichnung: KOMBINATIONSPRÄPARATE VON 1,4- BENZOTHEPIN-1,1-DIOXIDDERIVATEN MIT WEITEREN  
WIRKSTOFFEN UND DEREN VERWENDUNG

**WO 03/018024 A1**



(57) Abstract: The invention relates to mixtures of substances, containing propanolamine derivatives of formula I, in which the radicals have the indicated meanings, their physiologically acceptable salts and physiologically functional derivatives as well as other active substances.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft Stoffgemische der Propanolaminderivate der Formel I, worin die Reste die angegebenen Bedeutungen haben, sowie derer physiologisch verträgliche Salze, physiologisch funktionellen Derivate mit weiteren Wirkstoffen.

## Beschreibung

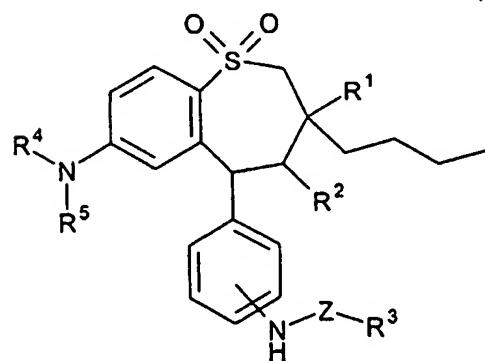
Kombinationspräparate von 1,4-Benzothiepin-1,1-dioxidderivaten mit weiteren Wirkstoffen und deren Verwendung

5

Es sind bereits 1,4-Benzothiepin-1,1-dioxidderivate sowie deren Verwendung zur Behandlung von Hyperlipidämie sowie Arteriosklerose und Hypercholesterinämie beschrieben worden [vgl. US 6,221,897].

- 10 Der Erfindung lag die Aufgabe zugrunde, Stoffgemische bzw. Kombinationspräparate von 1,4-Benzothiepin-1,1-dioxidderivaten der Formel I mit weiteren Wirkstoffen zur Verfügung zu stellen, die eine synergistische Wirkung entfalten. Insbesonders sollte die hypolipidämische Wirkung der 1,4-Benzothiepin-1,1-dioxidderivaten der Formel I in den Kombinationspräparaten durch die synergistische Wirkung mit weiteren Wirkstoffen überproportional gesteigert werden.
- 15

Die Erfindung betrifft daher Stoffgemische der 1,4-Benzothiepin-1,1-dioxidderivaten der Formel I,



20

worin bedeuten

R<sup>1</sup>      Methyl, Ethyl, Propyl, Butyl;

25

R<sup>2</sup>      H, OH, NH<sub>2</sub>, NH-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl;

- 10      R<sup>3</sup>      Zuckerrest, Dizuckerrest, Trizuckerrest, Tetrazuckerrest, wobei der  
5                Zuckerrest, Dizuckerrest, Trizuckerrest oder Tetrazuckerrest  
              gegebenenfalls ein oder mehrfach substituiert ist durch eine Zucker-  
              Schutzgruppe;  
15      Aminosäurerest, Diaminosäurerest, Triaminosäurerest,  
              Tetraaminosäurerest, wobei der Aminosäurerest, Diaminosäurerest,  
              Triaminosäurerest oder Tetraaminosäurerest gegebenenfalls ein oder  
              mehrfach substituiert ist durch eine Aminosäure-Schutzgruppe;
- 20      R<sup>4</sup>      Methyl, Ethyl, Propyl, Butyl;
- 25      R<sup>5</sup>      Methyl, Ethyl, Propyl, Butyl;
- 30      Z      -(C=O)<sub>n</sub>-C<sub>0</sub>-C<sub>16</sub>-Alkyl-, -(C=O)<sub>n</sub>-C<sub>0</sub>-C<sub>16</sub>-Alkyl-NH-,  
              -(C=O)<sub>n</sub>-C<sub>0</sub>-C<sub>16</sub>-Alkyl-O-, -(C=O)<sub>n</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>16</sub>-Alkyl-(C=O)<sub>m</sub>, eine kovalente  
              Bindung;
- 35      n      0 oder 1;
- 40      m      0 oder 1;
- 45      sowie derer pharmazeutisch verträglichen Salze und physiologisch funktionellen  
              Derivate, mit weiteren Wirkstoffen, bevorzugt oral wirksamen hypoglykämischen  
50      Wirkstoffen.
- 55      Bevorzugt sind Stoffgemische der Verbindungen der Formel I, in denen ein oder  
              mehrere Rest(e) die folgende Bedeutung hat bzw. haben:
- 60      R<sup>1</sup>      Ethyl, Propyl, Butyl;
- 65      R<sup>2</sup>      H, OH, NH<sub>2</sub>, NH-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl;

R<sup>3</sup> Zuckerrest, Dizuckerrest, wobei der Zuckerrest oder Dizuckerrest, gegebenenfalls ein oder mehrfach substituiert ist durch eine Zucker-Schutzgruppe;

5 Aminosäurerest, Diaminosäurerest, wobei der Aminosäurerest oder Diaminosäurerest gegebenenfalls ein oder mehrfach substituiert ist durch eine Aminosäure-Schutzgruppe;

R<sup>4</sup> Methyl, Ethyl, Propyl, Butyl;

10 R<sup>5</sup> Methyl, Ethyl, Propyl, Butyl;

Z -(C=O)<sub>n</sub>-C<sub>0</sub>-C<sub>16</sub>-Alkyl-, -(C=O)<sub>n</sub>-C<sub>0</sub>-C<sub>16</sub>-Alkyl-NH-,  
-(C=O)<sub>n</sub>-C<sub>0</sub>-C<sub>16</sub>-Alkyl-O-, -(C=O)<sub>n</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>16</sub>-Alkyl-(C=O)<sub>m</sub>, eine kovalente Bindung;

15 n 0 oder 1;

m 0 oder 1;

20 sowie deren physiologisch verträglichen Säureadditionssalze.

Besonders bevorzugt sind Stoffgemische der folgenden Verbindung der Formel I worin bedeuten:

25 R<sup>1</sup> Ethyl;

R<sup>2</sup> OH;

30 R<sup>3</sup> Zuckerrest, wobei der Zuckerrest gegebenenfalls ein oder mehrfach substituiert ist durch eine Zucker-Schutzgruppe;  
Diaminosäurerest wobei der Diaminosäurerest, gegebenenfalls ein oder

mehrfach substituiert ist durch eine Aminosäure-Schutzgruppe;

R<sup>4</sup> Methyl;

5 R<sup>5</sup> Methyl;

Z -(C=O)-C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, eine kovalente Bindung;

sowie deren physiologisch verträglichen Säureadditionssalze.

10

Pharmazeutisch verträgliche Salze sind aufgrund ihrer höheren Wasserlöslichkeit gegenüber den Ausgangs- bzw. Basisverbindungen besonders geeignet für medizinische Anwendungen. Diese Salze müssen ein pharmazeutisch verträgliches  
15 Anion oder Kation aufweisen. Geeignete pharmazeutisch verträgliche Säureadditionssalze der erfindungsgemäßen Verbindungen sind Salze anorganischer Säuren, wie Salzsäure, Bromwasserstoff-, Phosphor-, Metaphosphor-, Salpeter-, Sulfon- und Schwefelsäure sowie organischer Säuren, wie z.B. Essigsäure, Benzolsulfon-, Benzoe-, Zitronen-, Ethansulfon-, Fumar-, Glucon-, Glykol-, Isothion-,  
20 Milch-, Lactobion-, Malein-, Apfel-, Methansulfon-, Bernstein-, p-Toluolsulfon-, Wein- und Trifluoressigsäure. Für medizinische Zwecke wird in besonders bevorzugter Weise das Chloridsalz verwendet. Geeignete pharmazeutisch verträgliche basische Salze sind Ammoniumsalze, Alkalimetallsalze (wie Natrium- und Kaliumsalze) und Erdalkalisalze (wie Magnesium- und Calciumsalze).

25

Salze mit einem nicht pharmazeutisch verträglichen Anion gehören ebenfalls in den Rahmen der Erfindung als nützliche Zwischenprodukte für die Herstellung oder Reinigung pharmazeutisch verträglicher Salze und/oder für die Verwendung in nicht-therapeutischen, zum Beispiel in-vitro-Anwendungen.

30

Der hier verwendete Begriff "physiologisch funktionelles Derivat" bezeichnet jedes physiologisch verträgliche Derivat einer erfindungsgemäßen Verbindung, z.B. ein

Ester, das bei Verabreichung an einen Säuger, wie z.B. den Menschen, in der Lage ist, (direkt oder indirekt) eine solche Verbindung oder einen aktiven Metaboliten hiervon zu bilden.

- 5 Ein weiterer Aspekt dieser Erfindung sind Prodrugs der erfindungsgemäßen Verbindungen. Solche Prodrugs können in vivo zu einer erfindungsgemäßen Verbindung metabolisiert werden. Diese Prodrugs können selbst wirksam sein oder nicht.
- 10 Die Verbindungen der Formel I können auch in verschiedenen polymorphen Formen vorliegen, z.B. als amorphe und kristalline polymorphe Formen. Alle polymorphen Formen der erfindungsgemäßen Verbindungen gehören in den Rahmen der Erfindung und sind ein weiterer Aspekt der Erfindung.
- 15 Nachfolgend beziehen sich alle Verweise auf "Verbindung(en) gemäß Formel (I)" auf Verbindung(en) der Formel (I) wie vorstehend beschrieben, sowie ihre Salze, Solvate und physiologisch funktionellen Derivate wie hierin beschrieben.

Unter Zuckerresten werden Verbindungen verstanden, die sich von Aldosen und

  - 20 Ketosen mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen ableiten, die der D- oder L-Reihe angehören können; dazu gehören auch Aminozucker, Zuckeralkohole oder Zuckersäuren. Beispielhaft seien genannt Glucose, Mannose, Fructose, Galaktose, Ribose, Erythrose, Glycerinaldehyd, Sedoheptulose, Glucosamin, Galaktosamin, Glucuronsäure, Galakturonsäure, Gluconsäure, Galaktionsäure, Mannonsäure,
  - 25 Glucamin, 3-Amino-1,2-propandiol, Glucarsäure und Galaktarsäure.

Mit Dizucker sind Saccharide gemeint, die aus zwei Zuckereinheiten bestehen. Di-, Tri-, oder Tetrasaccharide entstehen durch acetalartige Bindung von 2 oder mehreren Zuckern. Die Bindungen können dabei in der  $\alpha$ - oder  $\beta$ -Form auftreten.

- 30 Beispielhaft seien genannt Laktose, Maltose und Cellobiose.

Wenn der Zucker substituiert ist, so erfolgt die Substitution bevorzugt am

Wasserstoffatom einer OH-Gruppe des Zuckers.

Für die Hydroxygruppen der Zucker kommen im wesentlichen folgende Schutzgruppen in Frage: Benzyl-, Acetyl-, Benzoyl-, Pivaloyl-, Trityl-,  
 5 tert.-Butyldimethylsilyl-, Benzyliden-, Cyclohexyliden- oder Isopropylidenschutzgruppen.

Mit dem Begriff Aminosäuren bzw. Aminosäurereste sind z.B. die stereoisomeren Formen, d.h. D- oder L-Formen, folgender Verbindungen gemeint:

10

Alanin	Glycin	Prolin
Cystein	Histidin	Glutamin
Asparaginsäure	Isoleucin	Arginin
Glutaminsäure	Lysin	Serin
15 Phenylalanin	Leucin	Threonin
Tryptophan	Methionin	Valin
Tyrosin	Asparagin	

20 2-Aminoacidipinsäure	2-Aminoisobuttersäure
3-Aminoacidipinsäure	3-Aminoisobuttersäure
beta-Alanin	2-Aminopimelinsäure
2-Aminobuttersäure	2,4-Diaminobuttersäure
4-Aminobuttersäure	Desmosin
25 Piperidinsäure	2,2-Diaminopimelinsäure
6-Aminocapronsäure	2,3-Diaminopropionsäure
2-Aminoheptansäure	N-Ethylglycin
2-(2-Thienyl)-glycin	3-(2-Thienyl)-alanin
Penicillamin	Sarkosin
30 N-Ethylasparagin	N-Methylisoleucin
Hydroxylysin	6-N-Methyllysin
allo-Hydroxylysin	N-Methylvalin

3-Hydroxyprolin	Norvalin
4-Hydroxyprolin	Norleucin
Isodesmosin	Ornithin
allo-Isoleucin	
5 N-Methylglycin	

Die Kurzschreibweise der Aminosäuren erfolgte nach der allgemein üblichen Schreibweise (vgl. Schröder, Lübke, The Peptides, Band I, New York 1965, Seiten XXII-XXIII; Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, Band XV/1 und 2, Stuttgart 1974). Die Aminosäure pGlu steht für Pyroglutamyl, Nal für 3-(2-Naphthyl)-alanin, Azagly-NH<sub>2</sub> für eine Verbindung der Formel NH<sub>2</sub>-NH-CONH<sub>2</sub> und D-Asp für die D-Form von Asparaginsäure. Peptide sind ihrer chemischen Natur nach Säureamide und zerfallen bei der Hydrolyse in Aminosäuren.

15 Unter Diaminosäurerest, Triaminosäurerest, Tetraaminosäurerest versteht man Peptide, die aus 2 bis 4 der oben genannten Aminosäuren aufgebaut sind.

Geeignete Schutzgruppen (siehe z.B. T.W. Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis") für Aminosäuren sind in erster Linie:

20 Arg(Tos), Arg(Mts), Arg(Mtr), Arg(PMV), Asp(OBzl), Asp(Obut), Cys(4-MeBzl), Cys(Acm), Cys(SBut), Glu(Obzl), Glu(Obut), His(Tos), His(Fmoc), His(Dnp), His(Trt), Lys(Cl-Z), Lys(Boc), Met(O), Ser(Bzl), Ser(But), Thr(Bzl), Thr(But), Trp(Mts), Trp(CHO), Tyr(Br-Z), Tyr(Bzl) oder Tyr(But) eingesetzt werden.

25 Als Aminoschutzgruppen werden bevorzugt der durch katalytische Hydrierung abspaltbare Benzyloxycarbonyl-(Z-)Rest, der durch schwache Säuren abspaltbare 2-(3,5-Dimethoxyphenyl)propyl(2)oxycarbonyl (Ddz-) oder Trityl- (Trt)-Rest und der durch sekundäre Amine abspaltbare 9-Fluorenylmethyloxycarbonyl- (Fmoc)-Rest herangezogen.

30

Die Menge einer Verbindung gemäß Formel (I) sowie von weiteren Wirkstoffen, die erforderlich sind, um mit der Kombination den gewünschten biologischen Effekt zu

erreichen, ist abhängig von einer Reihe von Faktoren, z.B. der gewählten spezifischen Verbindung, der beabsichtigten Verwendung, der Art der Verabreichung und dem klinischen Zustand des Patienten. Im allgemeinen liegt die Tagesdosis im Bereich von 0,1 mg bis 100 mg (typischerweise von 0,1 mg bis 50 mg) pro Tag pro Kilogramm Körpergewicht, z.B. 0,1-10 mg/kg/Tag. Tabletten oder Kapseln, können beispielsweise von 0,01 bis 100 mg, typischerweise von 0,02 bis 50 mg enthalten. Im Falle pharmazeutisch verträglicher Salze beziehen sich die vorgenannten Gewichtsangaben auf das Gewicht des vom Salz abgeleiteten Aminopropanol-Ions. Vorzugsweise liegen die Stoffgemische jedoch mit einem verträglichen Träger in Form einer pharmazeutischen Zusammensetzung vor. Der Träger muß natürlich verträglich sein, in dem Sinne, daß er mit den anderen Bestandteilen der Zusammensetzung kompatibel ist und nicht gesundheitsschädlich für den Patienten ist. Der Träger kann ein Feststoff oder eine Flüssigkeit oder beides sein und wird vorzugsweise mit den Verbindungen als Einzeldosis formuliert, beispielsweise als Tablette, die von 0,05% bis 95 Gew.-% des Wirkstoffs enthalten kann. Weitere pharmazeutisch aktive Substanzen können ebenfalls vorhanden sein, einschließlich weiterer Verbindungen gemäß Formel (I). Die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzungen können nach einer der bekannten pharmazeutischen Methoden hergestellt werden, die im wesentlichen darin bestehen, daß die Bestandteile mit pharmakologisch verträglichen Träger- und/oder Hilfsstoffen gemischt werden.

Erfindungsgemäße pharmazeutische Zusammensetzungen sind solche, die für orale und perorale (z.B. sublinguale) Verabreichung geeignet sind, wenngleich die geeignete Verabreichungsweise in jedem Einzelfall von der Art und Schwere des zu behandelnden Zustandes und von der Art der jeweils verwendeten Verbindung gemäß Formel (I) abhängig ist. Auch dragierte Formulierungen und dragierte Retardformulierungen gehören in den Rahmen der Erfindung. Bevorzugt sind säure- und magensaftresistente Formulierungen. Geeignete magensaftresistente Beschichtungen umfassen Celluloseacetatphthalat, Polyvinylacetatphthalat, Hydroxypropylmethylcellulosephthalat und anionische Polymere von Methacrylsäure und Methacrylsäuremethylester.

Geeignete pharmazeutische Verbindungen für die orale Verabreichung können in

separaten Einheiten vorliegen, wie zum Beispiel Kapseln, Oblatenkapseln, Lutschtabletten oder Tabletten, die jeweils eine bestimmte Menge der Verbindung gemäß Formel (I) sowie des weiteren Wirkstoffs enthalten; als Pulver oder Granulate; als Lösung oder Suspension in einer wässrigen oder nicht-wässrigen Flüssigkeit; oder 5 als eine Öl-in-Wasser- oder Wasser-in Öl-Emulsion. Diese Zusammensetzungen können, wie bereits erwähnt, nach jeder geeigneten pharmazeutischen Methode zubereitet werden, die einen Schritt umfaßt, bei dem der Wirkstoff und der Träger (der aus einem oder mehreren zusätzlichen Bestandteilen bestehen kann) in Kontakt gebracht werden. Im allgemeinen werden die Zusammensetzungen durch 10 gleichmäßiges und homogenes Vermischen des Wirkstoffs mit einem flüssigen und/oder feinverteilten festen Träger hergestellt, wonach das Produkt, falls erforderlich, geformt wird. So kann beispielsweise eine Tablette hergestellt werden, indem ein Pulver oder Granulat der Verbindung verpreßt oder geformt wird, gegebenenfalls mit einem oder mehreren zusätzlichen Bestandteilen. Gepreßte Tabletten 15 können durch Tablettieren der Verbindung in frei fließender Form, wie beispielsweise einem Pulver oder Granulat, gegebenenfalls gemischt mit einem Bindemittel, Gleitmittel, inertem Verdünner und/oder einem (mehreren) oberflächenaktiven/dispergierenden Mittel in einer geeigneten Maschine hergestellt werden. Geformte Tabletten können durch Formen der pulverförmigen, mit einem 20 inerten flüssigen Verdünnungsmittel befeuchteten Verbindung in einer geeigneten Maschine hergestellt werden.

Pharmazeutische Zusammensetzungen, die für eine perorale (sublinguale) Verabreichung geeignet sind, umfassen Lutschtabletten, die eine Verbindung gemäß 25 Formel (I) sowie den weiteren Wirkstoff mit einem Geschmacksstoff enthalten, üblicherweise Saccharose und Gummi arabicum oder Tragant, und Pastillen, die die Verbindung in einer inerten Basis wie Gelatine und Glycerin oder Saccharose und Gummi arabicum umfassen.

30 Als weitere Wirkstoffe für die Kombinationspräparate sind geeignet:  
Alle Antidiabetika, die in der Roten Liste 2001, Kapitel 12 genannt sind. Sie können mit den erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I insbesondere zur

synergistischen Wirkungsverbesserung kombiniert werden. Die Verabreichung der Wirkstoffkombination kann entweder durch getrennte Gabe der Wirkstoffe an den Patienten oder in Form von Kombinationspräparaten, worin mehrere Wirkstoffe in einer pharmazeutischen Zubereitung vorliegen, erfolgen. Die meisten der nachfolgend 5 aufgeführten Wirkstoffe sind in USP Dictionary of USAN and International Drug Names, US Pharmacopeia, Rockville 2001, offenbart.

Antidiabetika umfassen Insulin und Insulinderivate, wie z.B. Lantus® (siehe [www.lantus.com](http://www.lantus.com)) oder HMR 1964, schnell wirkende Insuline (siehe US 6,221,633), GLP-1-Derivate wie z.B. diejenigen die in WO 98/08871 von Novo Nordisk A/S 10 offenbart wurden, sowie oral wirksame hypoglykämische Wirkstoffe.

Die oral wirksamen hypoglykämischen Wirkstoffe umfassen vorzugsweise Sulphonylharnstoffe, Biguanide, Meglitinide, Oxadiazolidindione, Thiazolidindione, Glukosidase-Inhibitoren, Glukagon-Antagonisten, GLP-1-Agonisten, Kaliumkanalöffner, wie z.B. diejenigen, die in WO 97/26265 und WO 99/03861 von 15 Novo Nordisk A/S offenbart wurden, Insulin-Sensitizer, Inhibitoren von Leberenzymen, die an der Stimulation der Glukoneogenese und/oder Glykogenolyse beteiligt sind, Modulatoren der Glukoseaufnahme, den Fettstoffwechsel verändernde Verbindungen wie antihyperlipidämische Wirkstoffe und antilipidämische Wirkstoffe, Verbindungen, die die Nahrungsmittelintoleranz verringern, PPAR- und PXR- 20 Agonisten und Wirkstoffe, die auf den ATP-abhängigen Kaliumkanal der Betazellen wirken.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem HMG-CoA-Reduktase Inhibitor wie Simvastatin, Fluvastatin, 25 Pravastatin, Lovastatin, Atorvastatin, Cerivastatin, Rosuvastatin verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in 30 Kombination mit einem Cholesterinresorptionsinhibitor, wie z.B. Ezetimibe, Tiqueside, Pamaqueside, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem PPAR gamma Agonist, wie z.B. Rosiglitazon, Pioglitazon, JTT-501, GI 262570, verabreicht.

5 Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit PPAR alpha Agonist, wie z.B. GW 9578, GW 7647, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem gemischten PPAR alpha/gamma Agonisten, wie z.B. GW

10 1536, AVE 8042, AVE 8134, AVE 0847, oder wie in PCT/US00/11833, PCT/US00/11490, DE10142734.4 beschrieben verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Fibrat, wie z.B. Fenofibrat, Clofibrat, Bezafibrat, verabreicht.

15

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem MTP-Inhibitor, wie z.B. Implitapide , BMS-201038, R-103757, verabreicht.

20 Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit Gallensäureresorptionsinhibitor (siehe z.B. US 6,245,744 oder US 6,221,897), wie z.B. HMR 1741, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in  
25 Kombination mit einem CETP-Inhibitor, wie z.B. JTT-705 , verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem polymeren Gallensäureadsorber, wie z.B. Cholestyramin, Colesevelam, verabreicht.

30

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem LDL-Rezeptorinducer (siehe US 6,342,512), wie z.B.

HMR1171, HMR1586, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem ACAT-Inhibitor, wie z.B. Avasimibe, verabreicht.

5

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Antioxidans, wie z.B. OPC-14117, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in  
10 Kombination mit einem Lipoprotein-Lipase Inhibitor, wie z.B. NO-1886, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem ATP-Citrat-Lyase Inhibitor, wie z.B. SB-204990, verabreicht.

15 Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Squalen synthetase inhibitor, wie z.B. BMS-188494, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in  
20 Kombination mit einem Lipoprotein(a) antagonist, wie z.B. CI-1027 oder Nicotinsäure, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Lipase Inhibitor, wie z.B. Orlistat, verabreicht.

25

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit Insulin verabreicht.

Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Sulphonylharnstoff, wie z.B. Tolbutamid, Glibenclamid, Glipizid oder Glimepirid  
30 verabreicht.

Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Biguanid, wie z.B. Metformin, verabreicht.

Bei wieder einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Meglitinid, wie z.B. Repaglinid, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit 5 einem Thiazolidindion, wie z.B. Troglitazon, Ciglitazon, Pioglitazon, Rosiglitazon oder den in WO 97/41097 von Dr. Reddy's Research Foundation offenbarten Verbindungen, insbesondere 5-[[4-[(3,4-Dihydro-3-methyl-4-oxo-2-chinazolinyl-methoxy]phenyl)methyl]-2,4-thiazolidindion, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit 10 einem  $\alpha$ -Glukosidase-Inhibitor, wie z.B. Miglyitol oder Acarbose, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Wirkstoff verabreicht, der auf den ATP-abhängigen Kaliumkanal der Betazellen wirkt, wie z.B. Tolbutamid, Glibenclamid, Glipizid, Glimepirid oder Repaglinid.

Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit 15 mehr als einer der vorstehend genannten Verbindungen, z.B. in Kombination mit einem Sulphonylharnstoff und Metformin, einem Sulphonylharnstoff und Acarbose, Repaglinid und Metformin, Insulin und einem Sulphonylharnstoff, Insulin und Metformin, Insulin und Troglitazon, Insulin und Lovastatin, etc. verabreicht.

- 20 Bei einer weiteren Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit CART-Modulatoren (siehe "Cocaine-amphetamine-regulated transcript influences energy metabolism, anxiety and gastric emptying in mice" Asakawa, A, et al., M.:Hormone and Metabolic Research (2001), 33(9), 554-558), NPY-Antagonisten z.B. Naphthalin-1-sulfonsäure {4-[(4-amino-quinazolin-2-ylamino)-25 methyl]-cyclohexylmethyl}- amid; hydrochlorid (CGP 71683A)), MC4-Agonisten (z.B. 1-Amino-1,2,3,4-tetrahydro-naphthalin-2-carbonsäure [2-(3a-benzyl-2-methyl-3-oxo-2,3,3a,4,6,7-hexahydro-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl)-1-(4-chloro-phenyl)-2-oxo-ethyl]-amid; (WO 01/91752)) , Orexin-Antagonisten (z.B. 1-(2-Methyl-benzoxazol-6-yl)-3-[1,5]naphthyridin-4-yl-harnstoff; hydrochloride (SB-334867-A)), H3-Agonisten (3-
- 30 Cyclohexyl-1-(4,4-dimethyl-1,4,6,7-tetrahydro-imidazo[4,5-c]pyridin-5-yl)-propan-1- on Oxalsäuresalz (WO 00 / 63208)); TNF-Agonisten, CRF-Antagonisten (z.B. [2-Methyl-9-(2,4,6-trimethyl-phenyl)-9H-1,3,9-triaza-fluoren-4-yl]-dipropyl-amin (WO 00/66585)).

CRF BP-Antagonisten (z.B. Urocortin), Urocortin-Agonisten,  $\beta$ 3-Agonisten (z.B. 1-(4-Chloro-3-methanesulfonylmethyl-phenyl)-2-[2-(2,3-dimethyl-1H-indol-6-yloxy)-ethylamino]-ethanol; hydrochloride (WO 01/83451)), MSH (Melanocyt-stimulierendes Hormon)-Agonisten, CCK-A Agonisten (z.B. {2-[4-(4-Chloro-2,5-dimethoxy-phenyl)-5-(2-cyclohexyl-ethyl)-thiazol-2-ylcarbamoyl]-5,7-dimethyl-indol-1-yl}-acetic acid Trifluoressigsäuresalz (WO 99/15525)); Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitoren (z.B. Dexfenfluramine), gemischte serotonin- und noradrenerge Verbindungen (z.B. WO 00/71549), 5HT-Agonisten z.B. 1-(3-Ethyl-benzofuran-7-yl)-piperazin Oxalsäuresalz (WO 01/09111), Bombesin-Agonisten, Galanin-Antagonisten, Wachstumshormon 10 (z.B. humanes Wachstumshormon), Wachstumshormon freisetzende Verbindungen (6-Benzylxyloxy-1-(2-diisopropylamino-ethylcarbamoyl)-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid tert-butyl ester (WO 01/85695)), TRH-Agonisten (siehe z.B. EP 0 462 884) entkoppelnde Protein 2- oder 3-Modulatoren, Leptinagonisten (siehe z.B. Lee, Daniel W.; Leinung, Matthew C.; Rozhavskaya-Arena, Marina; Grasso, Patricia.

15 Leptin agonists as a potential approach to the treatment of obesity. Drugs of the Future (2001), 26(9), 873-881), DA-Agonisten (Bromocriptin, Doprexin), Lipase/Amylase-Inhibitoren (z.B. WO 00/40569), PPAR-Modulatoren (z.B. WO 00/78312), RXR-Modulatoren oder TR- $\beta$ -Agonisten verabreicht.

20

Bei einer Ausführungsform der Erfindung ist der weitere Wirkstoff Leptin, siehe z.B. "Perspectives in the therapeutic use of leptin", Salvador, Javier; Gomez-Ambrosi, Javier; Fruhbeck, Gema, Expert Opinion on Pharmacotherapy (2001), 2(10), 1615-1622. )

25

Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Dexamphetamin oder Amphetamin.

Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Fenfluramin oder Dexfenfluramin.

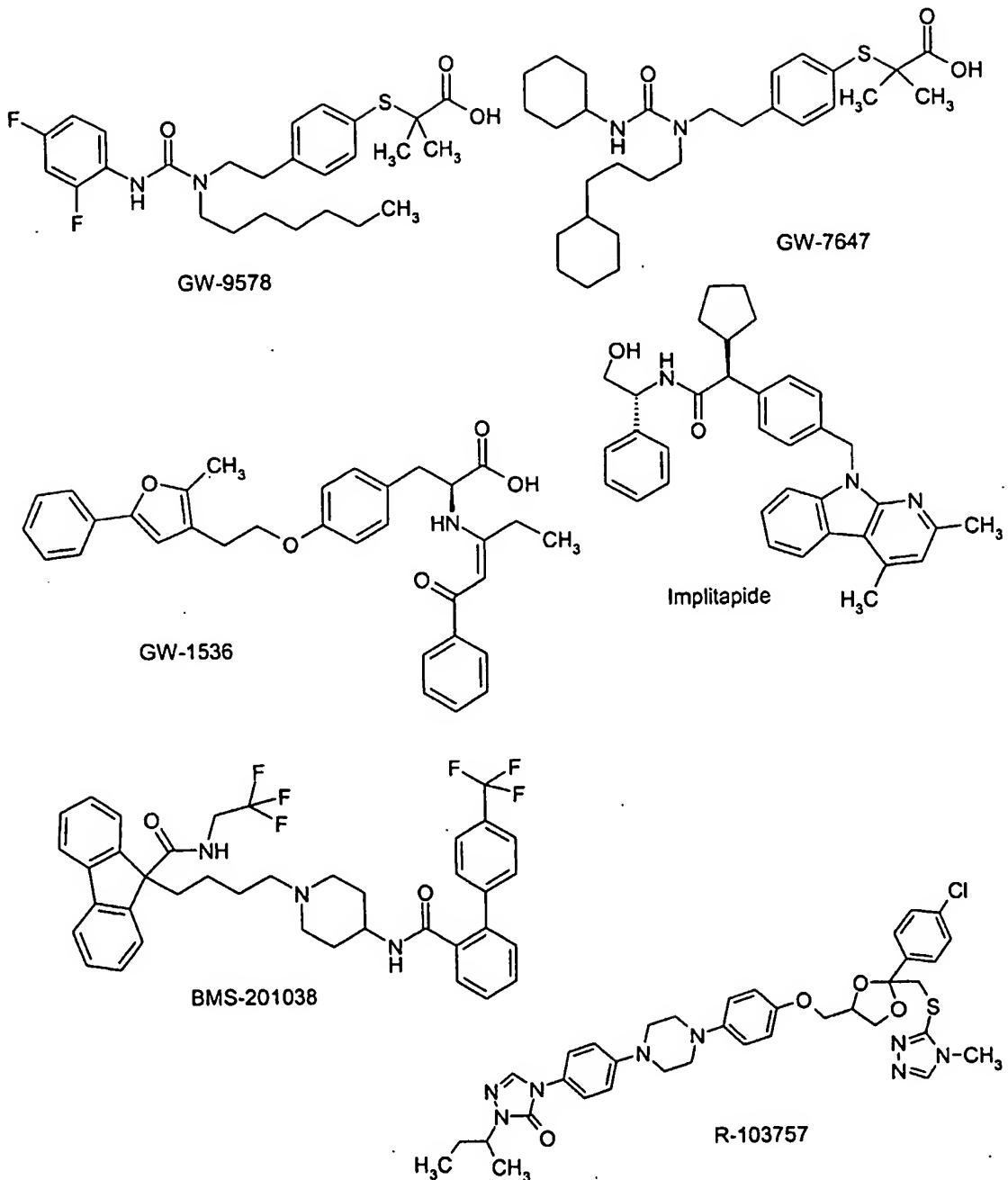
Bei noch einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Sibutramin.

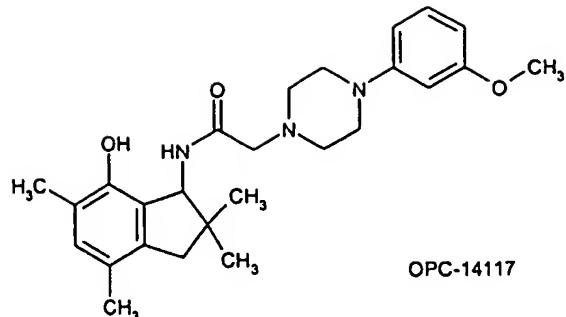
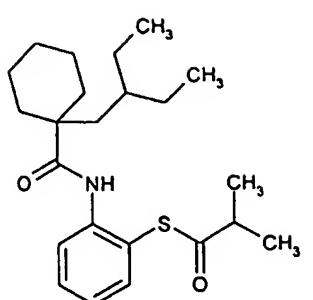
30 Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Orlistat.

Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Mazindol oder Phentermin.

Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit Ballaststoffen, vorzugsweise unlöslichen Ballaststoffen (siehe z.B. Carob/ Caromax® (Zunft H J; et al., Carob pulp preparation for treatment of hypercholesterolemia, ADVANCES IN THERAPY (2001 Sep-Oct), 18(5), 230-6.) Caromax ist ein Carob 5 enthaltendes Produkt der Fa. Nutrinova, Nutrition Specialties &Food Ingredients GmbH, Industriepark Höchst, 65926 Frankfurt / Main)) verabreicht. Die Kombination mit Caromax® kann in einer Zubereitung erfolgen, oder durch getrennte Gabe von Verbindungen der Formel I und Caromax®. Caromax® kann dabei auch in Form von Lebensmitteln, wie z.B. in Backwaren oder Müsliriegeln, verabreicht werden. Die 10 Kombination von Verbindungen der Formel I mit Caromax® zeichnet sich neben einer Wirkverbesserung, insbesonders in der LDL-Cholesterinsenkung, gegenüber den Einzelwirkstoffen, auch durch Ihre verbesserte Verträglichkeit aus.

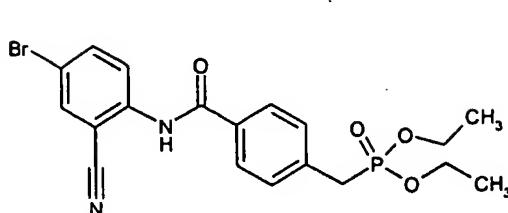
16



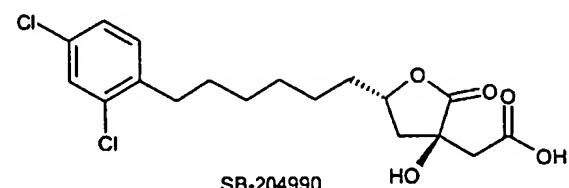


OPC-14117

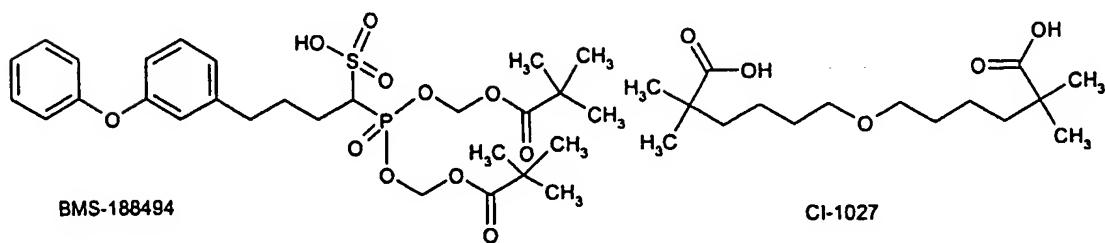
JTT-705



NO-1886

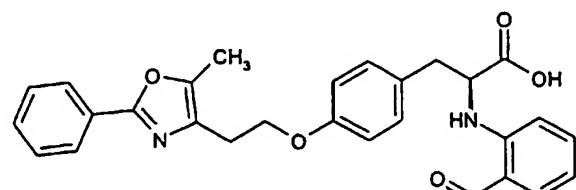


SB-204990

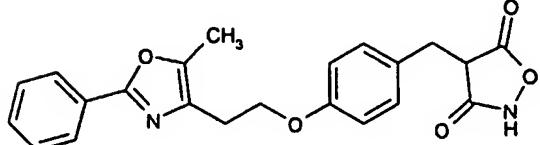


BMS-188494

CI-1027



GI 262570



JTT-501

Es versteht sich, dass jede geeignete Kombination der erfindungsgemäßen Verbindungen mit einer oder mehreren der vorstehend genannten Verbindungen und wahlweise einer oder mehreren weiteren pharmakologisch wirksamen Substanzen als unter den Schutzbereich der vorliegenden Erfindung fallend angesehen wird.

5

Die Kombinationspräparate bzw. Stoffgemische der Verbindungen der Formel I stellen ideale Arzneimittel zur Behandlung von Lipidstoffwechselstörungen, und / oder Kohlenhydratstoffwechselstörungen dar, insbesondere von Hyperlipidämie und Metabolischem Syndrom. Die Kombinationspräparate eignen sich ebenfalls zur Beeinflussung des Serumcholesterinspiegels sowie zur Prävention und Behandlung arteriosklerotischer Erscheinungen.

Die folgenden Zubereitungen dienen zur Erläuterung der Erfindung ohne diese jedoch einzuschränken.

15

**Beispiel A**

Gelatineweichkapseln, enthaltend 100 mg Wirkstoffe pro Kapsel:

	pro Kapsel
Wirkstoffe	100 mg
20 aus Kokosfett fraktioniertes	
Triglycerid-Gemisch	400 mg
Kapselinhalt	500 mg

**Beispiel B**

25 Emulsion, enthaltend 60 mg Wirkstoffe pro 5 ml:

	pro 100 ml Emulsion
Wirkstoffe	1,2 g
Neutralöl	q.s.
Natriumcarboxymethylcellulose	0,6 g
30 Polyoxyethylen-stearat	q.s.
Glycerin rein	0,2 bis 2,0 g
Geschmacksstoff	q.s.

Wasser (entsalzt oder destilliert) ad 100 ml

**Beispiel C**

Rektale Arzneiform, enthaltend 40 mg Wirkstoffe pro Suppositorium:

5	pro Suppositorium
Wirkstoffe	40 mg
Suppositoriengrundmasse	ad 2 g

**Beispiel D**

10 Tabletten, enthaltend 40 mg Wirkstoffe pro Tablette:

	pro Tablette
Laktose	600 mg
Maisstärke	300 mg
lösliche Stärke	20 mg
15 Magnesiumstearat	40 mg
<hr/>	
	1000 mg

**Beispiel E**

Dragee, enthaltend 50 mg Wirkstoffe pro Dragees:

	pro Dragee
20 Wirkstoffe	50 mg
Maisstärke	100 mg
Laktose	60 mg
sec. Calciumphosphat	30 mg
25 lösliche Stärke	5 mg
Magnesiumstearat	10 mg
kolloidale Kieselsäure	5 mg
<hr/>	
	260 mg

**30 Beispiel F**

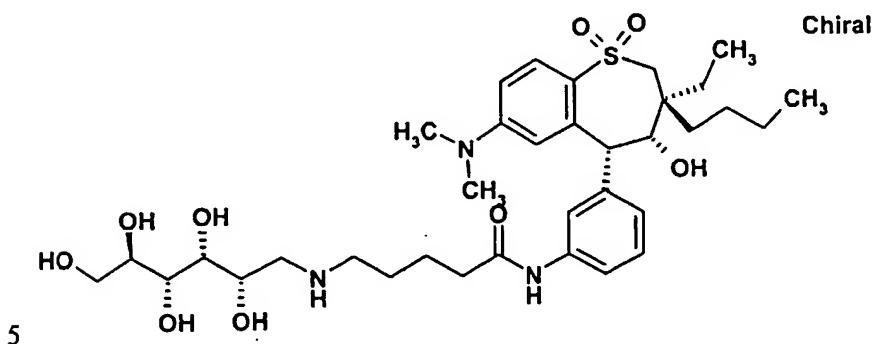
Für die Herstellung des Inhalts von Hartgelatinekapseln eignen sich die folgenden Rezepturen:

a)	Wirkstoffe	100 mg
	Maisstärke	300 mg
		400 mg
5 b)	Wirkstoffe	140 mg
	Milchzucker	180 mg
	Maisstärke	180 mg
		500 mg

Beispiel G

10	Tropfen können nach folgender Rezeptur hergestellt werden (100 mg Wirkstoff in 1 ml = 20 Tropfen):	
	Wirkstoffe	10 g
	Benzoesäuremethylester	0,07 g
	Benzoesäureethylester	0,03 g
15	Ethanol 96 %ig	5 ml
	entmineralisiertes Wasser	ad 100 ml

Die synergistische Wirkung der Kombinationen der Verbindungen der Formel I mit weiteren Wirkstoffen wurde im Tierversuch getestet. Dazu wurde aus der Gruppe der Verbindungen der Formel I, folgende Verbindung (V1) getestet:



Die biologische Prüfung der erfindungsgemäßen Kombinationspräparate erfolgte am Hamster.

- 10 Für den Versuch wurden männliche Syrische Hamster (*Mesocricetus auratus*) im Alter von 8 bis 10 Wochen verwendet. Die Tiere erhielten eine mit 0.1 % Cholesterin angereichertes Standardfutter (Fa Teklad 8604M). Eine zusätzliche Normalkontrolle Gruppe erhielt nur Standardfutter.
- 15 Die Prüfsubstanzen wurden an 10 aufeinander folgenden Tagen 1 mal täglich oral mit einer Schlundsonde behandelt, die Kontrollgruppe wurde mit dem Vehikel behandelt.

Am Versuchstag 5 und 6 wurde der Kot zur Gallensäure-Analyse gesammelt. Am Versuchstag 10 wurde den Tieren retroorbital Blut entnommen und die Lipidspiegel im  
20 Plasma bestimmt. Am Versuchtag 9 wurden den Tieren oral radioaktive Tracer Appliziert, zur Bestimmung der Cholesterin Absorption analog der von Zilversmith et al. beschriebenen Methode. Am Versuchstag 11 wurden die Tiere getötet, die Tiere Lebern wurden zur Cholesterin Analyse und zur Mikrosomen Präparation entnommen. In den Lebermikrosomen wurde ex vivo die Aktivität der 7 α-Hydroxylase bestimmt,  
25 nach einer modifizierten Methode von Hylemon et al.

Einfluß von Ezetimibe in Kombination mit V1 auf die Cholesterolresorbtion  
 Versuchsdauer: 10 Tage

1	Teklad	Normal Ktr.	n= 5
2	Teklad	+ 0,1% CH Cholesterol Ktr.	n= 5
3	Teklad	+ 0,1% CH 0,1mg/kg/d Ezetimibe (K0004513)	n= 5
4	Teklad	+ 0,1% CH 0,1mg/kg/d V1	n= 5
5	Teklad	+ 0,1% CH 0,3mg/kg/d V1	n= 5
6	Teklad	+ 0,1% CH 1mg/kg/d V1	n= 5
7	Teklad	+ 0,1% CH 0,1mg/kg/d V1+ 0,1mg/kg/d Ezetimibe	n= 5
8	Teklad	+ 0,1% CH 0,3mg/kg/d V1+ 0,1mg/kg/d Ezetimibe	n= 5
9	Teklad	+ 0,1% CH 1mg/kg/d V1+ 0,1mg/kg/d Ezetimibe	n= 5

K00 04513 als Stammisg. (1mg/ml in ETOH) eingesetzt

Substanzen werden in 2% ETOH in 5% Enkonzentration gelöst.

Anschließend werden die Lösungen mit 0,4% Kartoffelstärke suspendiert.

Die Applikation erfolgt zwischen 7 - 8Uhr mit 10ml/kg

Futter: Teklad 8604M CH: 032201M

Versuchstiere: Männlich Syrische Hamster (Mesocricetus auratus) Fa. Harlan 100-120 g zu Adoptionsbeginn

**Meßparameter:**

Futterverbrauch

Tiergewicht (wöchentlich)

Lebergewicht

Safety-Parameter (CH; TG; ALAT/ASAT; AP; CK; HDL/LDL-CH)

Lebercholesterol (HPLC) = 1x500mg in ETOH/KOH

CYP7-Aktivität ( Lebermikrosomen als Gruppenpool je 0,5g - Präparation am Versuchstag)

Kotsammlung am Tag 5-7 für Gallensäurebestimmung

**Cholesterolsynthese:**

i.v. Applikation von  $^{14}\text{C}$ -Octanoat 10 $\mu\text{Ci}/100\text{g}$  Tier 1h vor Versuchsende

(Isofluran-Narkose)

Entnahme von 2x 500mg Leber in EtOH/KOH

Tabelle I:

Gruppe	Futter/Präparat	Plasma-Parameter				LDL mmol/L		
		Cholesterin mmol/L	STABW	%	Triglyceride mmol/L	STABW	%	
1	Normal Kr.	2,84	±0,09	81	2,01	±0,23	124	0,60
2	Cholesterol Kr. + 0,1% CH	3,50	±0,27	100	1,62	±0,54	100	1,12
3	+ 0,1% CH 0,1mg/kg/d Ezetimibe (K00004513)	3,44	±0,64	98	1,63	±0,36	100	1,04
4	+ 0,1% CH 0,1mg/kg/d V1	4,20	±1,46	120	1,87	±0,30	115	1,06
5	+ 0,1% CH 0,3 mg/kg/d V1	4,01	±0,89	114	1,75	±0,23	108	1,18
6	+ 0,1% CH 1 mg/kg/d V1	3,23	±0,19	92	2,02	±0,57	124	0,92
7	+ 0,1% CH 0,1 mg/kg/d V1 + 0,1 mg/kg/d Ezetimibe	3,62	±0,18	103	2,08	±0,12	128	1,04
8	+ 0,1% CH 0,3 mg/kg/d V1 + 0,1 mg/kg/d Ezetimibe	3,56	±0,94	101	2,11	±0,58	130	0,99
9	+ 0,1% CH 1 mg/kg/d V1 + 0,1 mg/kg/d Ezetimibe	2,82	±0,05	81	1,84	±0,23	113	0,76

### Cholesterolresorption

p.o. Applikation von 2 $\mu$ Ci  $^3$ H-Sitosterol/1 $\mu$ Ci  $^{14}$ C-Cholesterol in 0,5ml 1:1

Tricaprin:Tricaprylin

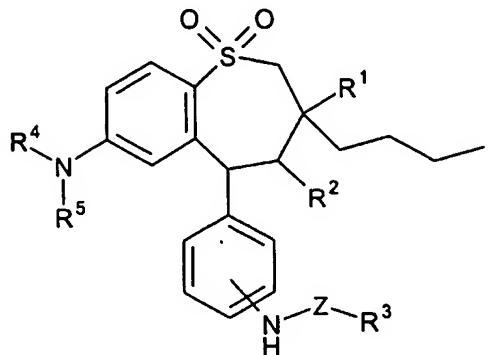
Kotsammlung von Tag 8 - 10

Der Kot wird anschließend getrocknet und zur Isotopenbestimmung im Oximat (Packard) verbrannt

Aus der Tabelle ist abzulesen, daß die Verbindungen der Formel I in Kombination mit Ezetimibe einen synergistischen Effekt auf die 5 Plasmaparameter zeigen.

## Patentansprüche:

1. Stoffgemisch enthaltend Verbindungen der Formel I,



5 worin bedeuten

$R^1$  Methyl, Ethyl, Propyl, Butyl;

$R^2$  H, OH, NH<sub>2</sub>, NH-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl;

10  $R^3$  Zuckerrest, Dizuckerrest, Trizuckerrest, Tetrazuckerrest, wobei der Zuckerrest, Dizuckerrest, Trizuckerrest oder Tetrazuckerrest gegebenenfalls ein oder mehrfach substituiert ist durch eine Zuckerschutzgruppe;

15  $R^4$  Aminosäurerest, Diaminosäurerest, Triaminosäurerest, Tetraaminosäurerest, wobei der Aminosäurerest, Diaminosäurerest, Triaminosäurerest oder Tetraaminosäurerest gegebenenfalls ein oder mehrfach substituiert ist durch eine Aminosäure-Schutzgruppe;

20  $R^5$  Methyl, Ethyl, Propyl, Butyl;

$R^5$  Methyl, Ethyl, Propyl, Butyl;

25  $Z$  -(C=O)<sub>n</sub>-C<sub>0</sub>-C<sub>16</sub>-Alkyl-, -(C=O)<sub>n</sub>-C<sub>0</sub>-C<sub>16</sub>-Alkyl-NH-, -(C=O)<sub>n</sub>-C<sub>0</sub>-C<sub>16</sub>-Alkyl-O-, -(C=O)<sub>n</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>16</sub>-Alkyl-(C=O)<sub>m</sub>, eine kovalente Bindung;

n 0 oder 1;

m 0 oder 1;

s deren pharmazeutisch verträgliche Salze oder physiologisch funktionelle Derivate sowie weitere Wirkstoffe.

2. Stoffgemisch gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß in Formel I bedeuten

10

R<sup>1</sup> Ethyl, Propyl, Butyl;

R<sup>2</sup> H, OH, NH<sub>2</sub>, NH-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl;

15 R<sup>3</sup>

Zuckerrest, Dizuckerrest, wobei der Zuckerrest oder Dizuckerrest, gegebenenfalls ein oder mehrfach substituiert ist durch eine Zuckerschutzgruppe;  
Aminosäurerest, Diaminosäurerest, wobei der Aminosäurerest oder Diaminosäurerest gegebenenfalls ein oder mehrfach substituiert ist durch eine Aminosäure-Schutzgruppe;

20

R<sup>4</sup> Methyl, Ethyl, Propyl, Butyl;

R<sup>5</sup> Methyl, Ethyl, Propyl, Butyl;

25

Z -(C=O)<sub>n</sub>-C<sub>0</sub>-C<sub>16</sub>-Alkyl-, -(C=O)<sub>n</sub>-C<sub>0</sub>-C<sub>16</sub>-Alkyl-NH-,  
-(C=O)<sub>n</sub>-C<sub>0</sub>-C<sub>16</sub>-Alkyl-O-, -(C=O)<sub>n</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>16</sub>-Alkyl-(C=O)<sub>m</sub>, eine kovalente Bindung;

30 n 0 oder 1;

m 0 oder 1;

sowie deren physiologisch verträglichen Säureadditionssalze.

3. Stoffgemisch, gemäß Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Verbindung der Formel I bedeutet

5

R<sup>1</sup> Ethyl;

R<sup>2</sup> OH;

10 R<sup>3</sup> Zuckerrest, wobei der Zuckerrest gegebenenfalls ein oder mehrfach substituiert ist durch eine Zucker-Schutzgruppe;  
Diaminosäurerest wobei der Diaminosäurerest, gegebenenfalls ein oder mehrfach substituiert ist durch eine Aminosäure-Schutzgruppe;

15 R<sup>4</sup> Methyl;

R<sup>5</sup> Methyl;

Z -(C=O)-C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, eine kovalente Bindung;

20

sowie deren physiologisch verträglichen Säureadditionssalze.

4. Stoffgemisch, gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß es als weiteren Wirkstoff eine oder mehrere  
25 Antidiabetika, hypoglykämischen Wirkstoffe, HMG-CoA-Reduktase Inhibitoren, Cholesterinresorptionsinhibitoren, PPAR gamma Agonisten, PPAR alpha Agonisten, PPAR alpha/gamma Agonisten, Fibrate, MTP-Inhibitoren, Gallensäureresorptionsinhibitoren, CETP-Inhibitoren, polymere Gallensäureadsorber, LDL-Rezeptorinducer, ACAT-Inhibitoren, Antioxidantien, Lipoprotein-Lipase  
30 Inhibitoren, ATP-Citrat-Lyase Inhibitoren, Squalen synthetase inhibitoren, Lipoprotein(a) antagonisten, Lipase Inhibitoren, Insuline, Sulphonylharnstoffe, Biguanide, Meglitinide, Thiazolidindione,  $\alpha$ -Glukosidase-Inhibitoren, auf den ATP-

abhängigen Kaliumkanal der Betazellen wirkende Wirkstoffe, CART-Agonisten, NPY-Agonisten, MC4-Agonisten, Orexin-Agonisten, H3-Agonisten, TNF-Agonisten, CRF-Agonisten, CRF BP-Antagonisten, Urocortin-Agonisten,  $\beta$ 3-Agonisten, MSH (Melanocyt-stimulierendes Hormon)-Agonisten, CCK-Agonisten, Serotonin-5 Wiederaufnahme-Inhibitoren, gemischte serotonin- und noradrenerge Verbindungen, 5HT-Agonisten, Bombesin-Agonisten, Galanin-Antagonisten, Wachstumshormone, Wachstumshormon freisetzende Verbindungen, TRH-Agonisten, entkoppelnde Protein 2- oder 3-Modulatoren, Leptinagonisten, DA-Agonisten (Bromocriptin, Doprexin), Lipase/Amylase-Inhibitoren, PPAR-Modulatoren, RXR-Modulatoren oder TR- $\beta$ -10 Agonisten oder Amphetamine enthält.

5. Stoffgemisch, gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß es als weiteren Wirkstoff eine oder mehrere Verbindungen, die den Lipidstoffwechsel normalisieren, enthält.
- 15 6. Stoffgemisch, gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß es als den Lipidstoffwechsel normalisierenden weiteren Wirkstoff Verbindungen aus der Gruppe der Statine, Glitazone, PPAR alpha Agonisten, Cholestyramin, Cholestipol, Cholesolvam, Adsorber-Harze, Fibrate, Gemfibrozil, 20 Cholesterin Resorptionsinhibitoren, Ezetimibe, Tiqueside, Pamaqueside, CETP-Inhibitoren, MTP-Inhibitoren, LDL-Rezeptor Inducer, Lipase-Inhibitoren, Orlistat enthält.
7. Stoffgemisch, gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 6, dadurch 25 gekennzeichnet, daß es als weiteren Wirkstoff Cholesterinresorptionsinhibitor enthält.

8. Stoffgemisch, gemäß Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß es als weiteren Wirkstoff Ezetimibe, Tiqueside oder Pamaqueside enthält.
- 30 9. Stoffgemisch, gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß es als weiteren Wirkstoff Caromax® enthält.
10. Verwendung des Stoffgemisches gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1

bis 9 zur Anwendung als Medikament zur Prophylaxe oder Behandlung von Lipidstoffwechselstörungen oder Metabolischem Syndrom.

11. Verwendung des Stoffgemischs gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 9 zur Anwendung als Medikament zur Prophylaxe oder Behandlung von Hyperlipidämie.

12. Verwendung des Stoffgemischs gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 9 zur Anwendung als Medikament zur Prophylaxe oder Behandlung von 10 arteriosklerotischer Erscheinungen.

13. Verfahren zur Verabreichung von Verbindungen der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3 in Kombination mit mindestens einem weiteren Wirkstoff, dadurch gekennzeichnet, daß die Verbindungen der Formel I sowie der 15 mindestens eine weitere Wirkstoff zeitnah, bevorzugt innerhalb von 10 Minuten verabreicht werden.

14. Verfahren zur Verabreichung von Verbindungen der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3 in Kombination mit mindestens einem weiteren 20 Wirkstoff zur Anwendung als Medikament zur Prophylaxe oder Behandlung von Lipidstoffwechselstörungen, dadurch gekennzeichnet, daß die Verbindungen der Formel I sowie der mindestens eine weitere Wirkstoff zeitnah, bevorzugt innerhalb von 10 Minuten verabreicht werden.

25 15. Verfahren zur Herstellung eines Stoffgemischs gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß die Wirkstoffe mit einem pharmazeutisch geeigneten Träger vermischt werden und diese Mischung in eine für die Verabreichung geeignete Form gebracht wird.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

In	International Application No
PCT/EP 02/08908	

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER			
IPC 7	A61K31/55	A61K31/395	A61P3/06

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7	A61K	A61P
-------	------	------

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data, EMBASE, BIOSIS

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X, Y	US 6 221 897 B1 (ENHSEN ALFONS ET AL) 24 April 2001 (2001-04-24) cited in the application column 1 column 3, line 15-18 ----	1-15
X, Y	WO 99 64409 A (ENHSEN ALFONS ;FRICK WENDELIN (DE); GLOMBIK HEINER (DE); HEUER HUB) 16 December 1999 (1999-12-16) claim 1 page 6, line 7,8 ----	1-15
X, Y	WO 99 64410 A (ENHSEN ALFONS ;FRICK WENDELIN (DE); GLOMBIK HEINER (DE); HEUER HUB) 16 December 1999 (1999-12-16) claim 1 page 6, line 4,5 ----	1-15

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

## \* Special categories of cited documents :

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- \*T\* later document published after the International filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \*X\* document of particular relevance; the claimed Invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance; the claimed Invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- \*&\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the International search

26 November 2002

Date of mailing of the International search report

06/12/2002

Name and mailing address of the ISA  
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Steendijk, M

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/EP 02/08908

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 00 38725 A (REITZ DAVID B ;SEARLE & CO (US); LAPPE RODNEY W (US); SCHUH JOSEPH) 6 July 2000 (2000-07-06) page 18-21; claims ---	1-15
P,Y	WO 02 50068 A (AVENTIS PHARMA GMBH) 27 June 2002 (2002-06-27) claim 1 -----	1-15

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

— Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 02/08908

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)		Publication date
US 6221897	B1	24-04-2001	DE	19825804 A1		16-12-1999
			US	2002045583 A1		18-04-2002
			AT	227715 T		15-11-2002
			AU	753275 B2		10-10-2002
			AU	4501999 A		30-12-1999
			AU	752633 B2		26-09-2002
			AU	4503199 A		30-12-1999
			BR	9912188 A		10-04-2001
			CA	2334773 A1		16-12-1999
			CA	2334775 A1		16-12-1999
			CN	1305469 T		25-07-2001
			CN	1305487 T		25-07-2001
			WO	9964410 A1		16-12-1999
			WO	9964409 A2		16-12-1999
			EP	1086092 A1		28-03-2001
			EP	1086113 A2		28-03-2001
			HU	0102256 A2		28-12-2001
			HU	0102554 A2		28-10-2001
			JP	2002517490 T		18-06-2002
			JP	2002517491 T		18-06-2002
			NO	20006251 A		07-02-2001
			NZ	508681 A		28-06-2002
			PL	344827 A1		19-11-2001
			PL	345901 A1		14-01-2002
			TR	200003632 T2		20-04-2001
			TR	200003634 T2		21-06-2001
			US	6387944 B1		14-05-2002
			AU	723123 B2		17-08-2000
			AU	2326697 A		01-10-1997
			BR	9708042 A		27-07-1999
			CA	2248586 A1		18-09-1997
			CN	1221414 A		30-06-1999
			EP	0888333 A1		07-01-1999
			HU	9903047 A2		28-05-2001
			JP	2001526627 T		18-12-2001
			NO	984146 A		30-10-1998
			NZ	331813 A		30-03-2001
			US	6268392 B1		31-07-2001
			WO	9733882 A1		18-09-1997
			US	5994391 A		30-11-1999
			US	6107494 A		22-08-2000
			US	6262277 B1		17-07-2001
			US	6420417 B1		16-07-2002
			US	2002013476 A1		31-01-2002
WO 9964409	A	16-12-1999	DE	19825804 A1		16-12-1999
			AT	227715 T		15-11-2002
			AU	753275 B2		10-10-2002
			AU	4501999 A		30-12-1999
			AU	752633 B2		26-09-2002
			AU	4503199 A		30-12-1999
			BR	9912188 A		10-04-2001
			CA	2334773 A1		16-12-1999
			CA	2334775 A1		16-12-1999
			CN	1305469 T		25-07-2001
			CN	1305487 T		25-07-2001
			WO	9964410 A1		16-12-1999
			WO	9964409 A2		16-12-1999

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Int'l Application No

PCT/EP 02/08908

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO 9964409	A	EP	1086092 A1	28-03-2001
		EP	1086113 A2	28-03-2001
		HU	0102256 A2	28-12-2001
		HU	0102554 A2	28-10-2001
		JP	2002517490 T	18-06-2002
		JP	2002517491 T	18-06-2002
		NO	20006251 A	07-02-2001
		NZ	508681 A	28-06-2002
		PL	344827 A1	19-11-2001
		PL	345901 A1	14-01-2002
		TR	200003632 T2	20-04-2001
		TR	200003634 T2	21-06-2001
		US	6221897 B1	24-04-2001
		US	6387944 B1	14-05-2002
		US	2002045583 A1	18-04-2002
-----	-----	-----	-----	-----
WO 9964410	A 16-12-1999	DE	19825804 A1	16-12-1999
		AT	227715 T	15-11-2002
		AU	753275 B2	10-10-2002
		AU	4501999 A	30-12-1999
		AU	752633 B2	26-09-2002
		AU	4503199 A	30-12-1999
		BR	9912188 A	10-04-2001
		CA	2334773 A1	16-12-1999
		CA	2334775 A1	16-12-1999
		CN	1305469 T	25-07-2001
		CN	1305487 T	25-07-2001
		WO	9964410 A1	16-12-1999
		WO	9964409 A2	16-12-1999
		EP	1086092 A1	28-03-2001
		EP	1086113 A2	28-03-2001
		HU	0102256 A2	28-12-2001
		HU	0102554 A2	28-10-2001
		JP	2002517490 T	18-06-2002
		JP	2002517491 T	18-06-2002
		NO	20006251 A	07-02-2001
		NZ	508681 A	28-06-2002
		PL	344827 A1	19-11-2001
		PL	345901 A1	14-01-2002
		TR	200003632 T2	20-04-2001
		TR	200003634 T2	21-06-2001
		US	6221897 B1	24-04-2001
		US	6387944 B1	14-05-2002
		US	2002045583 A1	18-04-2002
-----	-----	-----	-----	-----
WO 0038725	A 06-07-2000	AT	226448 T	15-11-2002
		AU	2157400 A	31-07-2000
		AU	2157500 A	31-07-2000
		AU	2157600 A	31-07-2000
		AU	2157700 A	31-07-2000
		AU	2157800 A	31-07-2000
		AU	2157900 A	31-07-2000
		AU	2348000 A	31-07-2000
		AU	2348100 A	31-07-2000
		AU	3103800 A	31-07-2000
		BR	9916484 A	22-01-2002
		BR	9916485 A	15-01-2002
		BR	9916486 A	05-02-2002

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 02/08908

Patent document cited in search report	Publication date		Patent family member(s)	Publication date
WO 0038725	A		BR 9916564 A	29-01-2002
			BR 9916565 A	29-01-2002
			BR 9916567 A	11-12-2001
			CN 1338944 T	06-03-2002
			CN 1338945 T	06-03-2002
			CN 1342089 T	27-03-2002
			CN 1342090 T	27-03-2002
			CN 1342091 T	27-03-2002
			CN 1338946 T	06-03-2002
			CZ 20012340 A3	14-11-2001
			CZ 20012341 A3	12-12-2001
			CZ 20012342 A3	12-12-2001
			CZ 20012343 A3	12-12-2001
			CZ 20012344 A3	16-01-2002
			CZ 20012345 A3	12-12-2001
			EP 1140184 A1	10-10-2001
			EP 1140185 A1	10-10-2001
			EP 1140186 A1	10-10-2001
			EP 1140187 A1	10-10-2001
			EP 1140188 A1	10-10-2001
			EP 1140189 A1	10-10-2001
			EP 1140190 A1	10-10-2001
			EP 1140191 A1	10-10-2001
			HU 0104593 A2	28-03-2002
			HU 0104655 A2	29-04-2002
			HU 0104745 A2	29-04-2002
			HU 0104793 A2	29-06-2002
			HU 0201972 A2	28-10-2002
			JP 2002533408 T	08-10-2002
			JP 2002533409 T	08-10-2002
WO 0250068	A	27-06-2002	DE 10064402 A1	27-06-2002
			AU 1917302 A	01-07-2002
			AU 3168802 A	01-07-2002
			WO 0250068 A1	27-06-2002
			WO 0250060 A1	27-06-2002
			US 2002128252 A1	12-09-2002
			US 2002128253 A1	12-09-2002

## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 02/08908

A. Klassifizierung des Anmeldungsgegenstandes  
 IPK 7 A61K31/55 A61K31/395 A61P3/06

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)  
 IPK 7 A61K A61P

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der Internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data, EMBASE, BIOSIS

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X, Y	US 6 221 897 B1 (ENHSEN ALFONS ET AL) 24. April 2001 (2001-04-24) in der Anmeldung erwähnt Spalte 1 Spalte 3, Zeile 15-18 ---	1-15
X, Y	WO 99 64409 A (ENHSEN ALFONS ;FRICK WENDELIN (DE); GLOMBIK HEINER (DE); HEUER HUB) 16. Dezember 1999 (1999-12-16) Anspruch 1 Seite 6, Zeile 7,8 ---	1-15
X, Y	WO 99 64410 A (ENHSEN ALFONS ;FRICK WENDELIN (DE); GLOMBIK HEINER (DE); HEUER HUB) 16. Dezember 1999 (1999-12-16) Anspruch 1 Seite 6, Zeile 4,5 ---	1-15



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

- \* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :
- \*'A\* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- \*'E\* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem Internationalen Anmelde datum veröffentlicht worden ist
- \*'L\* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- \*'O\* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benützung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- \*'P\* Veröffentlichung, die vor dem Internationalen Anmelde datum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist
- \*'T\* Spätere Veröffentlichung, die nach dem Internationalen Anmelde datum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
- \*'X\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden
- \*'Y\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
- \*'&\* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der Internationalen Recherche	Absendedatum des Internationalen Recherchenberichts
26. November 2002	06/12/2002
Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde  Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Bevollmächtigter Bediensteter  Steendijk, M

## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 02/08908

## C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	WO 00 38725 A (REITZ DAVID B ; SEARLE & CO (US); LAPPE RODNEY W (US); SCHUH JOSEPH) 6. Juli 2000 (2000-07-06) Seite 18-21; Ansprüche ---	1-15
P, Y	WO 02 50068 A (AVENTIS PHARMA GMBH) 27. Juni 2002 (2002-06-27) Anspruch 1 -----	1-15

## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

#### **Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören**

#### Irl. monates Algenzeichen

PCT/EP 02/08908

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung		Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
US 6221897	B1	24-04-2001	DE	19825804 A1	16-12-1999	
			US	2002045583 A1	18-04-2002	
			AT	227715 T	15-11-2002	
			AU	753275 B2	10-10-2002	
			AU	4501999 A	30-12-1999	
			AU	752633 B2	26-09-2002	
			AU	4503199 A	30-12-1999	
			BR	9912188 A	10-04-2001	
			CA	2334773 A1	16-12-1999	
			CA	2334775 A1	16-12-1999	
			CN	1305469 T	25-07-2001	
			CN	1305487 T	25-07-2001	
			WO	9964410 A1	16-12-1999	
			WO	9964409 A2	16-12-1999	
			EP	1086092 A1	28-03-2001	
			EP	1086113 A2	28-03-2001	
			HU	0102256 A2	28-12-2001	
			HU	0102554 A2	28-10-2001	
			JP	2002517490 T	18-06-2002	
			JP	2002517491 T	18-06-2002	
			NO	20006251 A	07-02-2001	
			NZ	508681 A	28-06-2002	
			PL	344827 A1	19-11-2001	
			PL	345901 A1	14-01-2002	
			TR	200003632 T2	20-04-2001	
			TR	200003634 T2	21-06-2001	
			US	6387944 B1	14-05-2002	
			AU	723123 B2	17-08-2000	
			AU	2326697 A	01-10-1997	
			BR	9708042 A	27-07-1999	
			CA	2248586 A1	18-09-1997	
			CN	1221414 A	30-06-1999	
			EP	0888333 A1	07-01-1999	
			HU	9903047 A2	28-05-2001	
			JP	2001526627 T	18-12-2001	
			NO	984146 A	30-10-1998	
			NZ	331813 A	30-03-2001	
			US	6268392 B1	31-07-2001	
			WO	9733882 A1	18-09-1997	
			US	5994391 A	30-11-1999	
			US	6107494 A	22-08-2000	
			US	6262277 B1	17-07-2001	
			US	6420417 B1	16-07-2002	
			US	2002013476 A1	31-01-2002	
WO 9964409	A	16-12-1999	DE	19825804 A1	16-12-1999	
			AT	227715 T	15-11-2002	
			AU	753275 B2	10-10-2002	
			AU	4501999 A	30-12-1999	
			AU	752633 B2	26-09-2002	
			AU	4503199 A	30-12-1999	
			BR	9912188 A	10-04-2001	
			CA	2334773 A1	16-12-1999	
			CA	2334775 A1	16-12-1999	
			CN	1305469 T	25-07-2001	
			CN	1305487 T	25-07-2001	
			WO	9964410 A1	16-12-1999	
			WO	9964409 A2	16-12-1999	

**INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT**

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 02/08908

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9964409	A	EP 1086092 A1 EP 1086113 A2 HU 0102256 A2 HU 0102554 A2 JP 2002517490 T JP 2002517491 T NO 20006251 A NZ 508681 A PL 344827 A1 PL 345901 A1 TR 200003632 T2 TR 200003634 T2 US 6221897 B1 US 6387944 B1 US 2002045583 A1	28-03-2001 28-03-2001 28-12-2001 28-10-2001 18-06-2002 18-06-2002 07-02-2001 28-06-2002 19-11-2001 14-01-2002 20-04-2001 21-06-2001 24-04-2001 14-05-2002 18-04-2002
WO 9964410	A 16-12-1999	DE 19825804 A1 AT 227715 T AU 753275 B2 AU 4501999 A AU 752633 B2 AU 4503199 A BR 9912188 A CA 2334773 A1 CA 2334775 A1 CN 1305469 T CN 1305487 T WO 9964410 A1 WO 9964409 A2 EP 1086092 A1 EP 1086113 A2 HU 0102256 A2 HU 0102554 A2 JP 2002517490 T JP 2002517491 T NO 20006251 A NZ 508681 A PL 344827 A1 PL 345901 A1 TR 200003632 T2 TR 200003634 T2 US 6221897 B1 US 6387944 B1 US 2002045583 A1	16-12-1999 15-11-2002 10-10-2002 30-12-1999 26-09-2002 30-12-1999 10-04-2001 16-12-1999 16-12-1999 25-07-2001 25-07-2001 16-12-1999 16-12-1999 28-03-2001 28-03-2001 28-12-2001 28-10-2001 18-06-2002 18-06-2002 07-02-2001 28-06-2002 19-11-2001 14-01-2002 20-04-2001 21-06-2001 24-04-2001 14-05-2002 18-04-2002
WO 0038725	A 06-07-2000	AT 226448 T AU 2157400 A AU 2157500 A AU 2157600 A AU 2157700 A AU 2157800 A AU 2157900 A AU 2348000 A AU 2348100 A AU 3103800 A BR 9916484 A BR 9916485 A BR 9916486 A	15-11-2002 31-07-2000 31-07-2000 31-07-2000 31-07-2000 31-07-2000 31-07-2000 31-07-2000 31-07-2000 31-07-2000 22-01-2002 15-01-2002 05-02-2002

**INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT**

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 02/08908

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 0038725	A	BR 9916564 A	29-01-2002
		BR 9916565 A	29-01-2002
		BR 9916567 A	11-12-2001
		CN 1338944 T	06-03-2002
		CN 1338945 T	06-03-2002
		CN 1342089 T	27-03-2002
		CN 1342090 T	27-03-2002
		CN 1342091 T	27-03-2002
		CN 1338946 T	06-03-2002
		CZ 20012340 A3	14-11-2001
		CZ 20012341 A3	12-12-2001
		CZ 20012342 A3	12-12-2001
		CZ 20012343 A3	12-12-2001
		CZ 20012344 A3	16-01-2002
		CZ 20012345 A3	12-12-2001
		EP 1140184 A1	10-10-2001
		EP 1140185 A1	10-10-2001
		EP 1140186 A1	10-10-2001
		EP 1140187 A1	10-10-2001
		EP 1140188 A1	10-10-2001
		EP 1140189 A1	10-10-2001
		EP 1140190 A1	10-10-2001
		EP 1140191 A1	10-10-2001
		HU 0104593 A2	28-03-2002
		HU 0104655 A2	29-04-2002
		HU 0104745 A2	29-04-2002
		HU 0104793 A2	29-06-2002
		HU 0201972 A2	28-10-2002
		JP 2002533408 T	08-10-2002
		JP 2002533409 T	08-10-2002
WO 0250068	A 27-06-2002	DE 10064402 A1	27-06-2002
		AU 1917302 A	01-07-2002
		AU 3168802 A	01-07-2002
		WO 0250068 A1	27-06-2002
		WO 0250060 A1	27-06-2002
		US 2002128252 A1	12-09-2002
		US 2002128253 A1	12-09-2002